

Szymon Sip

„Opracowanie układów dostarczania aktywnych biologicznie substancji o potencjale transformacji mikrobiomu jelitowego”

Celem badań będących przedmiotem niniejszej dysertacji było opracowanie układów dostarczania naturalnych substancji aktywnych o potencjale w zakresie modyfikacji mikrobiomu jelitowego. Jako główny obiekt badań wybrano mikroorganizmy (bakterie probiotyczne i potencjalnie chorobotwórcze), których dysbioza w mikrobiomie jelitowym może mieć związek z rozwojem i przebiegiem cukrzycy typu 2 oraz chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i choroba Alzheimera. Badania mające na celu wyjaśnienie zależności pomiędzy dysbiozą mikrobiomu jelitowego, a rozwojem ww. jednostek chorobowych są obecnie prowadzone w wielu laboratoriach na całym świecie. Dzięki nim udało się m.in. ustalić, że dysbioza mikrobiomu jelitowego może prowadzić do zwiększonej przepuszczalności jelitowej i aktywacji układu odpornościowego, przyczyniając się tym samym do rozwoju cukrzycy typu 2. Również liczba danych na temat związków między stanem mikrobioty jelitowej a chorobami związanymi z dysfunkcją układu nerwowego. Badania przeprowadzane na modelach zwierzęcych sugerują ponadto, że manipulacje mikrobiotą jelitową mogą ograniczać procesy patologiczne związane z chorobami neurodegeneracyjnymi oraz zmniejszać ich objawy. Wszystkie badania przeprowadzone w ramach niniejszej dysertacji ostatecznie zmierzały do opracowania nowych strategii terapeutycznych i prewencyjnych w leczeniu wskazanych jednostek chorobowych opartych na zrozumieniu mechanizmów oddziaływania mikrobiomu jelitowego na metabolizm, układ odpornościowy i funkcje neurologiczne.

Do badań jako modelowe surowce roślinne wybrano owoce derenia jadalnego (*Cornus mas* L.) oraz liście jagody kamczackiej (*Lonicera caerulea* L.), natomiast jako związki pochodzenia naturalnego o potwierdzonym działaniu biologicznym wytypowano hesperedynę oraz fisetynę, czyli związki należące do grupy II systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej cechujące się ograniczoną rozpuszczalnością i biodostępnością. W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono ekstrakcję badanych surowców i wybrano odmiany o najwyższej zawartości związków aktywnych oraz najlepszej aktywności biologicznej. Dla nich dalej opracowano układy dostarczania na bazie substancji o potencjale prebiotycznym, takich jak inulina oraz dekstran. Uzyskane układy charakteryzowały się zachowaniem aktywności biologicznej oraz pozytywnym wpływem na wybrane szczepy probiotyczne. Następnie opracowano układy dostarczania dla trudno rozpuszczalnych substancji aktywnych pochodzenia naturalnego. Otrzymane połączenie hesperydyny z zeiną oraz 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryną, charakteryzowało się poprawą rozpuszczalności hesperydyny przy jednoczesnym uzyskaniu profilu przedłużonego uwalniania. Ponadto opracowany układ cechował się znacząco zwiększoną aktywnością biologiczną, w tym zdolnością do stymulacji wzrostu bakterii probiotycznych. Otrzymano także układ amorficzny fisetyny z copovidonem o znacząco zwiększonej rozpuszczalności i aktywności biologicznej względem wybranych enzymów istotnych dla neuroprotekcji. Układ ten działał ponadto wybiórczo na bakterie wchodzące w skład mikrobiomu jelitowego. Wykazywał bakteriobójczą aktywność względem wybranych potencjalnie chorobotwórczych bakterii gramujemnych, nie hamując przy tym wzrostu szczepów probiotycznych.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że wyciągi roślinne z owoców derenia jadalnego i liści jagody kamczackiej oraz czyste związki aktywne, takie jak hesperydyna i fisetyna, wykazują potencjał w zakresie zastosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób neurodegeneracyjnych przy jednoczesnej poprawie stanu mikrobioty jelitowej. Opracowane układy dostarczania wyciągów roślinnych zachowały pierwotną aktywność i jednocześnie były zdolne do korzystnego oddziaływania na bakterie wchodzące w skład mikrobiomu jelitowego. Układy dostarczania czystych związków aktywnych charakteryzowały się zwiększoną rozpuszczalnością, przenikalnością oraz aktywnością biologiczną. Ponadto potwierdzono ich pozytywny wpływ na stan mikrobiomu jelitowego. W przypadku układów hesperydyny był on następstwem działania prebiotycznego (stymulacji wzrostu szczepów probiotycznych), natomiast w przypadku układów fisetyny działania bakteriobójczego na szczepy potencjalnie chorobotwórcze.

21.03.24 Szymon Sip